

PCTWORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61M 5/32	A1	(11) International Publication Number: WO 97/25085 (43) International Publication Date: 17 July 1997 (17.07.97)
<p>(21) International Application Number: PCT/US96/20932</p> <p>(22) International Filing Date: 23 December 1996 (23.12.96)</p> <p>(30) Priority Data: 08/583,239 5 January 1996 (05.01.96) US</p> <p>(60) Parent Application or Grant (63) Related by Continuation US 08/583,239 (CIP) Filed on 5 January 1996 (05.01.96)</p> <p>(71) Applicant (for all designated States except US): COLUMBIA UNIVERSITY OF THE CITY OF NEW YORK [US/US], Broadway & 116th Street, New York, NY 10027 (US).</p> <p>(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): MODAK, Shanta [US/US]; 184 Howland Avenue, River Edge, NJ 07661 (US). SAMPATH, Lester [US/US]; 7 Lawrence Street, Nyack, NY 10960 (US).</p> <p>(74) Agents: TANG, Henry, Y., S. et al.; Brumbaugh, Graves, Donohue & Raymond, 30 Rockefeller Plaza, New York, NY 10112 (US).</p>		<p>(81) Designated States: AU, CA, JP, US, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Published <i>With international search report.</i></p>
(54) Title: TRICLOSAN-CONTAINING MEDICAL DEVICES		
(57) Abstract		
<p>The present invention relates to polymeric medical articles comprising the antiseptic agents chlorhexidine and triclosan. It is based, at least in part, on the discovery that the synergistic relationship between these compounds permits the use of relatively low levels of both agents, and on the discovery that effective antimicrobial activity may be achieved when these compounds are comprised in either hydrophilic or hydrophobic polymers. It is also based on the discovery that chlorhexidine free base and triclosan, used together, are incorporated into polymeric medical articles more efficiently. Medical articles prepared according to the invention offer the advantage of preventing or inhibiting infection while avoiding undesirably high release of antiseptic agent, for example into the bloodstream of a subject.</p>		

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2000-507842

(P2000-507842A)

(43) 公表日 平成12年6月27日 (2000.6.27)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	キーワード (参考)
A 6 1 L 29/00		A 6 1 L 29/00	B
15/44		27/00	Z
27/00		15/03	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 42 頁)

(21) 出願番号	特願平9-525268	(71) 出願人	コロンビア ユニヴァーシティ オブ ザ シティ オブ ニューヨーク
(86) (22) 出願日	平成8年12月23日 (1996.12.23)		アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10027
(85) 翻訳文提出日	平成10年7月6日 (1998.7.6)		ニューヨーク ブロード ウェイ テン
(86) 国際出願番号	PCT/US 96/20932		ド ワンハンドレッド シックスティーン
(87) 国際公開番号	WO 97/25085		ス ストリート (番地なし)
(87) 国際公開日	平成9年7月17日 (1997.7.17)	(72) 発明者	モディク シャンタ
(31) 優先権主張番号	08/583, 239		アメリカ合衆国 ニュージャージー州
(32) 優先日	平成8年1月5日 (1996.1.5)		07661 リヴァー エッジ ハウランド
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アヴェニュー 184
(81) 指定国	EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), AU, CA, JP, U S	(72) 発明者	サンバス レスター
			アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10680
			ニヤック ローレンス ストリート 7
		(74) 代理人	弁理士 杉村 曉秀 (外5名)

(54) 【発明の名称】 トリクロサン含有医薬装置

(57) 【要約】

本発明は、抗感染性薬剤クロルヘキシジンおよびトリクロサンを含んでなるポリマー医薬製品に関する。本発明は、少なくともその一部において、次の知見に基づく；即ち、前記これらの化合物間における相乗作用により相当に低レベルの両薬剤の使用が可能となる；そしてまた次の知見に基づく；即ち、前記これらの化合物が親水性又は疎水性ポリマー中に取り込まれるとき、有効な抗菌活性が達成できる。本発明は、また次の知見に基づく；即ち、一緒に使用されるクロルヘキシジン遊離塩基とトリクロサンは、より効果的にポリマー医薬製品中に取り込まれる。本発明に従って製造される医薬製品は、例えば被験者の血清中への抗感染性薬剤の好ましくない高い放出を避ける一方で、感染の防止又は抑制の有利性を与える。

【特許請求の範囲】

1. 親水性ポリマー医薬製品であって、(i) 約1～10%の親水性ポリマー；
(ii) クロルヘキシジン遊離塩基、クロルヘキシジン塩およびクロルヘキシジン誘導体から成る群から選ばれる1～5%の抗感染性薬剤；および(iii) 0.5～5%のトリクロサンを含んでなる処理溶液で処理されてなる、前記医薬製品。
2. 天然ゴムラテックスおよび生物医学的ポリウレタンから選ばれる親水性ポリマーから製作されている、請求の範囲第1項記載の医薬製品。
3. 処理溶液中の親水性ポリマーが、生物医学的ポリウレタンである、請求の範囲第1項記載の医薬製品。
4. 処理溶液中の親水性ポリマーが、生物医学的ポリウレタンである、請求の範囲第2項記載の医薬製品。
5. 親水性ポリマー、トリクロサン、スルファジアジン銀、並びにクロルヘキシジン遊離塩基、クロルヘキシジン塩およびクロルヘキシジン誘導体から成る群から選ばれる抗感染性薬剤を含んでなる被膜を有する親水性ポリマー医薬製品であって、トリクロサン、スルファジアジン銀および抗感染性薬剤が、製品中に、それらの組合せ物が有効な抗菌活性を有する量で存在する、前記医薬製品。
6. 医薬製品が、カテーテルである、請求の範囲第5項記載の医薬製品。
7. 静脈内カテーテルである、請求の範囲第6項記載のカテーテル。
8. 生物医学的ポリウレタンから製作される、請求の範囲第7項記載のカテーテル。
9. 被膜中の親水性ポリウレタンが、生物医学的ポリウレタンである、請求の範囲第8項記載のカテーテル。
10. 疎水性ポリマー、トリクロサン、並びにクロルヘキシジン遊離塩基、クロルヘキシジン塩およびクロルヘキシジン誘導体から成る群から選ばれる抗感染性薬剤を含んでなる処理溶液で処理された親水性ポリマー医薬製品であって、トリクロサン、および抗感染性薬剤が、処理された製品中に、それらの組合せ物が有効な抗菌活性を有する量で存在する、前記医薬製品。
11. スルファジアジン銀を更に含んでなる、請求の範囲第10項記載の医薬製品

12. 疎水性ポリマーが、生物医学的シリコンポリマーである、請求の範囲第10項記載の医薬製品。
13. 疎水性ポリマーが、生物医学的シリコンである、請求の範囲第11項記載の医薬製品。
14. 疎水性ポリマーが、シリコン-ポリウレタンコポリマーである、請求の範囲第10項記載の医薬製品。
15. 疎水性ポリマーが、シリコン-ポリウレタンコポリマーである、請求の範囲第11項記載の医薬製品。
16. 医薬製品が、カテーテルである、請求の範囲第10項記載の医薬製品。
17. 静脈内カテーテルである、請求の範囲第16項記載のカテーテル。
18. カテーテルが、生物医学的ポリウレタンから製作されている、請求の範囲第17項記載のカテーテル。
19. 溶液中の疎水性ポリマーが、生物医学的シリコン-ポリウレタンコポリマーである、請求の範囲第18項記載のカテーテル。
20. 親水性ポリマー医薬製品であって、(i) 約1~10%の疎水性ポリマー；(ii) クロルヘキシジン遊離塩基、クロルヘキシジン塩およびクロルヘキシジン誘導体から成る群から選ばれる1~5%の抗感染性薬剤；および(iii) 0.5~5%のトリクロサンを含んでなる処理溶液で処理されてなる、前記医薬製品。
21. 天然ゴムラテックスおよび生物医学的ポリウレタンから選ばれる親水性ポリマーから製作されている、請求の範囲第20項記載の医薬製品。
22. 処理溶液中の疎水性ポリマーが、生物医学的シリコンポリマーである、請求の範囲第20項記載の医薬製品。
23. 処理溶液中の疎水性ポリマーが、生物医学的シリコンポリマーである、請求の範囲第21項記載の医薬製品。
24. 処理溶液中の疎水性ポリマーが、シリコン-ポリウレタンコポリマーである、請求の範囲第20項記載の医薬製品。
25. 処理溶液中の疎水性ポリマーが、シリコン-ポリウレタンコポリマーであ

- る、請求の範囲第21項記載の医薬製品。
26. 疎水性ポリマー、トリクロサン、並びにクロルヘキシジン遊離塩基、クロルヘキシジン塩およびクロルヘキシジン誘導体から成る群から選ばれる抗感染性薬剤を含んでなる処理溶液で処理された疎水性ポリマー医薬製品であって、トリクロサン、および抗感染性薬剤が、処理された製品中に、それらの組合せ物が有効な抗菌活性を有する量で存在する、前記医薬製品。
27. 更に、スルファジアジン銀を含んでなる、請求の範囲第26項記載の医薬製品
28. 医薬製品が、ポリテトラフルオロエチレン、ダクロン、ポリ塩化ビニルおよびシリコーン-ポリウレタンコポリマーから成る群から選ばれる疎水性ポリマーから製作されている、請求の範囲第26項記載の医薬製品。
29. 医薬製品が、ポリ塩化ビニル、ポリテトラフルオロエチレン、ダクロンおよびシリコーン-ポリウレタンコポリマーから成る群から選ばれる疎水性ポリマーから製作されている、請求の範囲第27項記載の医薬製品。
30. 医薬製品が、シリコーンポリマーから製作されている、請求の範囲第26項記載の医薬製品。
31. 医薬製品が、シリコーンポリマーから製作されている、請求の範囲第27項記載の医薬製品。
32. 処理溶液中の疎水性ポリマーが、生物医学的シリコーンポリマーである、請求の範囲第26項記載の医薬製品。
33. 処理溶液中の疎水性ポリマーが、生物医学的シリコーンポリマーである、請求の範囲第27項記載の医薬製品。
34. 処理溶液中の疎水性ポリマーが、シリコーン-ポリウレタンコポリマーである、請求の範囲第26項記載の医薬製品。
35. 処理溶液中の疎水性ポリマーが、シリコーンポリウレタンコポリマーである、請求の範囲第27項記載の医薬製品。
36. 医薬製品が、カテーテルである、請求の範囲第26項記載の医薬製品。
37. カテーテルが、静脈内カテーテルである、請求の範囲第36項記載のカテー

テル。

38. カテーテルが、生物医学的シリコーンポリマーから製作されている、請求の範囲第37項記載のカテーテル。

39. 処理溶液中の疎水性ポリマーが、生物医学的シリコーンポリマーである、請求の範囲第38項記載のカテーテル。

40. 疎水性ポリマー医薬製品であって、(i) 約1~10%の疎水性ポリマー；
(ii) クロルヘキシジン遊離塩基、クロルヘキシジン塩およびクロルヘキシジン誘導体から選ばれる1~5%の抗感染性薬剤；および(iii) 0.5~5%のトリクロサンを含んである処理溶液で処理されてなる、前記医薬製品。

41. 医薬製品が、ポリテトラフルオロエチレン、ダクロン、ポリ塩化ビニル、生物医学的シリコーンポリマー、およびシリコーン-ポリウレタンコポリマーから成る群から選ばれる疎水性ポリマーから製作されている、請求の範囲第40項記載の医薬製品。

42. 処理溶液中の疎水性ポリマーが、生物医学的シリコーンポリマーである、請求の範囲第40項記載の医薬製品。

43. 処理溶液中の疎水性ポリマーが、生物医学的シリコーンポリマーである、請求の範囲第41項記載の医薬製品。

44. 処理溶液中の疎水性ポリマーが、シリコーン-ポリウレタンコポリマーである、請求の範囲第40項記載の医薬製品。

45. 処理溶液中の疎水ポリマーが、シリコーン-ポリウレタンコポリマーである、請求の範囲第41項記載の医薬製品。

46. シリコーンカテーテルを抗感染性にするための方法であって、

(1) (a) カテーテルを膨潤させる溶剤；

(b) クロルヘキシジン遊離塩基、クロルヘキシジン塩およびクロルヘキシジン誘導体から選ばれる1~5%の抗感染性薬剤；(c) 0.5~5%のトリクロサン；および(d) 1~10%の生物医学的ポリマーを含んでなる含浸溶液中にシリコーンカテーテルを装入し；

(2) 含浸溶液中のカテーテルを、該カテーテルが膨潤するのに十分な時間ソーキングし；

(3) カテーテルを含浸溶液から取出し；次いで

(4) カテーテルを乾燥することを含んでなる、前記方法。

47. 生物医学的ポリマーが、生物医学的シリコーンポリマーである、請求の範囲第46項記載の方法。

48. 工程(4)に従って乾燥後、生物医学的ポリマーを含んでなる第二の塗布溶液中のカテーテルを浸漬する工程を更に含んでなる、請求の範囲第46項記載の方法。

49. 含浸溶液と第二の塗布溶液の両方中の生物医学的ポリマーが、生物医学的シリコーンポリマーである、請求の範囲第48項記載の方法。

50. 疎水性ポリマー医薬製品であって、(i) 約1～10%の親水性ポリマー；(ii) クロルヘキシジン遊離塩基、クロルヘキシジン塩およびクロルヘキシジン誘導体から成る群から選ばれる1～5%の抗感染性薬剤；および(iii) 0.5～5%のトリクロサンを含んでなる処理溶液で処理されてなる、前記医薬製品。

51. 医薬製品が、ポリテトラフルオロエチレン、ダクロン、ポリ塩化ビニル、生物医学的シリコーンポリマーおよびシリコーン-ポリウレタンコポリマーから成る群から選ばれる疎水性ポリマーから製作されている、請求の範囲第50項記載の医薬製品。

52. 親水性ポリマーが、生物医学的ポリウレタンである、請求の範囲第50項記載の医薬製品。

53. (1) (a) 水、試薬アルコール、テトラヒドロフランおよびそれらの混合物；および(b) 1：1～1：3のモル比のクロルヘキシジン遊離塩基とトリクロサン（ここで、クロルヘキシジン遊離塩基とトリクロサンの全量は、含浸溶液の1～10重量である）を含んでなる含浸溶液中に医薬製品を装入し；

(2) 含浸溶液中のカテーテルを、該カテーテルが膨潤するのに十分な時間ソーキングし；

(3) 医薬製品を含浸溶液から取出し；次いで

(4) 医薬製品を乾燥することを含んでなる方法によって処理された医薬製品。

54. 工程(1)(a)における溶剤が、試薬アルコールおよびテトラヒドロフランの混合物である、請求の範囲第53項記載の医薬製品。

55. 工程(1)(b)におけるクロルヘキシジン遊離塩基とトリクロサンの割合が、約1対2である、請求の範囲第53項記載の医薬製品。
56. 工程(1)(b)におけるクロルヘキシジン遊離塩基とトリクロサンの全重量%が、約2～10である、請求の範囲第53項記載の医薬製品。
57. 生物医学的ポリマーを含んでなる塗布溶液で更に塗布されている、請求の範囲第53項記載の医薬製品。
58. 塗布溶液中の生物医学的ポリマーが、抗菌剤を含んでなる、請求の範囲第57項記載の医薬製品。
59. 医薬製品が、ポリウレタンから製作されている、請求の範囲第53項記載の医薬製品。
60. 医薬製品が、ポリウレタンカテーテルである請求の範囲第59項記載の医薬製品。
61. カテーテルの外面および内面の両方が、含浸溶液と接触せしめられている、請求の範囲第60項記載の医薬製品。
62. カテーテルの外面のみが、含浸溶液と接触せしめられている、請求の範囲第60項記載の医薬製品。
63. カテーテルの内面のみが、含浸溶液と接触せしめられている、請求の範囲第60項記載の医薬製品。
64. 感染抵抗性医薬製品の製造方法であって、
- (1)(a)水、試薬アルコール、テトラヒドロフラン、およびそれらの混合物；および(b)1対1～1対3のモル比のクロルヘキシジン遊離塩基とトリクロサン（ここで、クロルヘキシジン遊離塩基とトリクロサンは、含浸溶液の1～10重量%である）を含んでなる含浸溶液中に医薬製品を装入し；
 - (2)含浸溶液中のカテーテルを、医薬製品が膨潤するのに十分な時間ソーキングし；
 - (3)医薬製品を含浸溶液から取出し；次いで
 - (4)医薬製品を乾燥することを含んでなる、前記方法。
65. 工程(1)(a)における溶剤が、試薬アルコールとテトラヒドロフランの混合物である、請求の範囲第64項記載の方法。

66. 工程(1)(b)におけるクロルヘキシジン遊離塩基とトリクロサンの割合が、約1対2である、請求の範囲第64項記載の方法。
67. 工程(1)(b)におけるクロルヘキシジン遊離塩基とトリクロサンの全重量%が、約2～10である、請求の範囲第64項記載の方法。
68. 生物医学的ポリマーを含んでなる塗布溶液で更に塗布されている、請求の範囲第64項記載の方法。
69. 塗布溶液中の生物医学的ポリマーが、抗菌剤を含んでなる、請求の範囲第68項記載の方法。
70. ポリウレタンから製作される、請求の範囲第64項記載の方法。
71. ポリウレタンカテーテルである、請求の範囲第70項記載の方法。
72. カテーテルの外面および内面の両方を、含浸溶液と接触せしめる、請求の範囲第71項記載の方法。
73. カテーテルの外面のみを、含浸溶液と接触せしめる、請求の範囲第71項記載の方法。
74. カテーテルの内面のみを、含浸溶液と接触せしめる、請求の範囲第71項記載の方法。
75. 工程(1)における含浸溶液が、クロルヘキシジンアセテートを更に含んでなる、請求の範囲第53項記載の医薬製品。

【発明の詳細な説明】

トリクロサン含有医薬装置

1. 導入

この出願は、1996年1月5日出願の米国特許出願第08/483,239号の一部継続出願である。

2. 発明の背景

本発明は、トリクロサンとクロルヘキシジンとの相乗作用を有する組合せ物を含んでなる医薬装置に関する。

医薬装置が患者に接触するときは常に、感染の危険が生じる。従って、汚染された試験手袋、舌圧子または聴診器は、感染を伝染させうる。感染の危険は、侵襲性医薬装置、例えば静脈内カテーテル、動脈性移植片、鞘内シャントまたは大脳内シャントおよび補てつ装置について驚異的に上昇し、これらの装置はこれら自体が体組織および体液と密に接触するのみならず、さらに病原体の進入の門を形成する。

抗感染性薬剤を医薬装置中に導入する、感染の危険を低下させるための方法が多く開発されたが、これらのいずれも、完全には十分ではないことが、臨床的に証明された。このような装置は、該装置が用いられている期間全体にわたり抗感染性薬剤の有効レベルを提供するのが望ましい。この持続的放出は、次の点で達成するのが不確定であることがある。即ち、長期間にわたり抗感染性薬剤を分配するための機構が必要とされうる点および十分量の抗感染性薬剤の導入が装置の表面特性に悪影響を与えうる点である。有効な抗菌保護を提供するにあたって遭遇する困難は、薬物耐性病原体の発育と共に増大する。

これらの問題に対する1つの可能な解決方法は、異なるパターンの生体利用率を有しうる比較的低い濃度の個々の抗感染性薬剤を必要とする抗感染性薬剤の相乗作用を有する組合せ物を用いることである。

2種の十分知られている抗感染性薬剤は、クロルヘキシジンとトリクロサンである。以下の特許および特許出願は、クロルヘキシジンおよび／またはトリクロサンを医薬装置において用いることに関する。

Leeによる米国特許第4, 723, 950号は、尿排液のうの出口管中に導入することができる殺微生物管に関する。殺微生物管は、抗菌物質を制御可能な持続時間放出機構で吸収し、放出し、尿の小滴と接触することにより活性化され、これにより感染性生物の排液のうちへの逆行性遊走を防止することができる、ポリマー物質から製造される。殺微生物管は、次の3つの方法のうちの1つにより製造することができる：(1)多孔質材料、例えばポリプロピレンに少なくとも1種の殺微生物薬剤を含浸させ、次に尿と接触することにより膨潤する親水性ポリマーを塗布し、殺微生物薬剤を浸出させる；(2)多孔質材料、例えば高密度ポリエチレンに親水性ポリマーおよび少なくとも1種の殺微生物薬剤を含浸させる；(3)ポリマー、例えばシリコーンを少なくとも1種の殺微生物薬剤と配合し、同時押出し、次に親水性ポリマーを塗布する。広範囲の殺微生物薬剤が開示されており、これにはクロルヘキシジンおよびトリクロサン並びにこれらの組合せ物が含まれる。Leeの装置の目的は、殺微生物薬剤を排液のうの中に含まれる尿中に浸出させることであり；患者の血流中への殺微生物薬剤の同様の浸出は不所望であることがある。

Milnerによる米国特許第5, 091, 442号は管状製品、例えばコンドームおよびカテーテルに関し、これらは、非イオン系であり、可溶性に乏しい抗菌薬剤、例えばトリクロサンを導入することにより、抗菌効果が付与されている。この管状製品は、天然ゴム、ポリ塩化ビニルおよびポリウレタンを含んでなる材料製である。抗菌薬剤を製品全体に分布させるか、または製品上の被膜中に分布させることができる。1重量%のトリクロサンを含む天然ゴムラテックスから製造され、次にクロルヘキシジンの水性溶液中に浸漬したコンドームが開示されている。共にMilnerによる米国特許第5, 180, 605号および同第5, 261, 421号は、手袋に用いられる類似の技術に関する。

共にCurtis等による米国特許第5, 033, 488号および同第5, 209, 251号は、発泡ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)製であり、マイクロワックスを塗布したデンタルフロスに関する。抗菌薬剤、例えばクロルヘキシジンまたはトリクロサンを、塗布したフロス中に導入することができる。

Edgren等による米国特許第5, 200, 194号は、「有益な薬剤」（即ち、少なくとも若干唾液に可溶である）を閉じ込める区画を包囲する薄い半透膜壁および親水性水不溶性繊維から構成された繊維状支持材料を備えた経口浸透装置に関する。この特許明細書には、経口浸透装置中に導入することができる広範囲の「有益な薬剤」が列挙されており、これには、クロルヘキシジンおよびトリクロサンが含まれる。

Fox, Jr.等による米国特許第5, 019, 096号は、銀塩（例えばスルファジアジン銀）およびクロルヘキシジンの相乗作用を有する組合せ物を含んでなる抗感染性医薬装置に関する。

国際特許出願第PCT/GB92/01481号、国際公開第WO 93/02717号は、ポビドン・ヨウ素、トリクロサンまたはクロルヘキシジンとすることができる薬剤を含んでなる共重合性乳化剤の残留物を含んでなる接着性製品に関する。

本発明とは対照的に、前述の引用文献のいずれにも、比較的低いレベルのクロルヘキシジンとトリクロサンとを用いるクロルヘキシジンとトリクロサンとの相乗作用を有する組合せ物を含んでなる医薬製品は、教示されていない。

3. 発明の要約

本発明は、抗感染性薬剤であるクロルヘキシジンおよびトリクロサンを含んでなるポリマー医薬製品に関する。本発明は、少なくとも部分的に、これらの化合物間の相乗関係により、両方の薬剤を比較的低いレベルで用いることができるという知見および、これらの化合物を親水性ポリマーまたは疎水性ポリマーのいずれかに導入すると、有効な抗菌活性を達成することができるという知見に基づく。また、本発明は、一緒に用いられるクロルヘキシジン遊離塩基およびトリクロサンが、ポリマー医薬製品中に一層有効に導入されるという知見に基づく。本発明に従って製造した医薬製品は、感染を防止または阻害し、同時に抗感染性薬剤の例えば被検者の血流中への不所望に高いレベルの放出を回避するという利点を提供する。

4. 発明の詳細な説明

本発明は、クロルヘキシジンとトリクロサンとの相乗作用を有する組合せ物を

含んでなる医薬製品に関する。

クロルヘキシジンは、すべての形態、塩またはその誘導体により提供することができ、次のものが含まれるがこれらには限定されない；即ちクロルヘキシジン遊離塩基およびクロルヘキシジン塩、例えばクロルヘキシジンジホスファニレート、ニグルコン酸クロルヘキシジン、二酢酸クロルヘキシジン、二塩酸クロルヘキシジン、二塩化クロルヘキシジン、クロルヘキシジンジヒドロヨード、二過塩素酸クロルヘキシジン、二硝酸クロルヘキシジン、硫酸クロルヘキシジン、亜硫酸クロルヘキシジン、チオ硫酸クロルヘキシジン、二酸リン酸クロルヘキシジン、クロルヘキシジンジフルオロホスフェート、二ギ酸クロルヘキシジン、二プロピオン酸クロルヘキシジン、クロルヘキシジンジヨードブチレート、クロルヘキシジンジ n -バレート、二カブロン酸クロルヘキシジン、マロン酸クロルヘキシジン、コハク酸クロルヘキシジン、リンゴ酸クロルヘキシジン、酒石酸クロルヘキシジン、クロルヘキシジンジモノグリコレート、クロルヘキシジンモノジグリコレート、二乳酸クロルヘキシジン、クロルヘキシジンジ α -ヒドロキシイソブチレート、クロルヘキシジンジグルコヘプトネート、クロルヘキシジンジイソチオネート、二安息香酸クロルヘキシジン、二桂皮酸クロルヘキシジン、クロルヘキシジンジマンデレート、二イソフタル酸クロルヘキシジン、クロルヘキシジンジ2-ヒドロキシナフトエートおよびクロルヘキシジンエンボネートが含まれる。本明細書中で用いる「クロルヘキシジン」という用語は、他に特定しない限りは、このような形態、誘導体または塩のすべてを意味する。クロルヘキシジン塩を、ポリエチレングリコールまたはプロピレングリコールまたは業界で知られている他の溶媒を用いて可溶化することができる。

トリクロサンという用語は、2, 4, 4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテルとしても知られている化合物を意味する。

本発明に従って処理することができる医薬製品は、生物医学的ポリマーから製作されたかまたは生物医学的ポリマーで被覆されるかまたは処理され、これには、次のものが含まれるがこれらには限定されない；即ち尿カテーテルおよび血管カテーテル（例えば末梢および中心血管カテーテル）、創傷排出管、動脈性移植片、柔軟組織パッチ、手袋、シャント、ステント、気管カテーテル、創傷包帯、

縫合、

ガイドワイヤーおよび補てつ装置（例えば心臓弁およびLVADs）が含まれる。本発明に従って製造することができる血管カテーテルには、次のものが含まれるがこれらには限定されない；即ち単一または複数の内腔を有する中心静脈カテーテル、末梢挿入中心静脈カテーテル、緊急注入カテーテル、経皮的挿入器システムおよび熱希釈用カテーテルであって、このような血管カテーテルのハブおよび出入口を含んでなるものである。

本発明はさらに、Fox, Jr.等による米国特許第5, 019, 096号明細書に従って製造された医薬製品に適用することができる。

本発明は、種々の代替の非限定的例において、次のものを提供する：（1）100～2000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のクロルヘキシジンの局所的濃度および250～2000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のトリクロサンの局所的濃度を提供する組成物；（2）1～5%、好ましくは1.5～2.25%のクロルヘキシジン；および0.5～5%、好ましくは0.5～2%のトリクロサンを含んでなるポリマーの処理溶液であって、医薬製品をポリマー溶液中に浸漬するかまたは浸漬処理することができる処理溶液；（3）前述の（2）に記載した処理溶液で処理した医薬製品、およびこれと物理的に同等の製品（即ち、異なる方法であるが、同一の割合で実質的に同一の要素を有する方法により製造した製品）；（4）1～5%、好ましくは1.5～2.25%のクロルヘキシジン；0.5～5%、好ましくは0.5～2%のトリクロサン；および0.5～1%（好ましくは0.75%）のスルファジアジン銀を含んでなるポリマーの処理溶液であって、医薬製品をポリマー溶液中に浸漬するかまたは浸漬処理することができる処理溶液；並びに（5）前述の（4）に記載した処理溶液で処理した医薬製品、およびこれと物理的に同等の製品（即ち、異なる方法であるが、同一の割合で実質的に同一の要素を有する方法により製造した製品）。本明細書中に記載する百分率は、他に特定しない限りは、重量%を意味する。

好適例において、処理溶液中のポリマーに対する抗感染性薬剤の合計量の重量比は、1.5未満である。

1つの特定の非限定的例において、本発明は、製品を、クロルヘキシジンおよびトリクロサンを含んでなる親水性ポリマーの処理溶液中に浸漬するかまたは浸漬処理することにより処理した親水性ポリマー医薬製品（即ち、親水性ポリマーから製作した医薬製品）を提供し、前述の処理溶液において、クロルヘキシジンおよびトリクロサンは、処理した製品中でのこれらの組合せ物が有効な抗菌活性を有する量で存在する。本明細書中で用いる「処理」、「処理し（処理された）」等の用語は、医薬製品にポリマー／抗感染性薬剤を塗布するか、含浸するか、または塗布および含浸することを意味する。本明細書中で用いる「親水性ポリマー」という用語は、吸水度が0.6重量%より高い（および好適例においては、2重量%未満である；ASTM標示D570-81に記載されたように、蒸留水中に24時間浸漬することにより測定して）ポリマーを意味し、これには、次のものが含まれるがこれらには限定されない；即ち生物医学的ポリウレタン（例えばBaker, 1987のControlled Release of Biologically Active Agents, John Wiley and Sons, 第175～177頁およびLelahおよびCooper, 1986, Polyurethanes in Medicine, CRC Press, Inc., Fla. 第57～67頁に記載された、エーテルに基づくポリウレタンおよびエステルに基づくポリウレタン；実質的に脂肪族の主鎖を有するポリウレタン、例えばテコフレックス (Tecoflex) (登録商標) 93A；実質的に芳香族の主鎖を有するポリウレタン、例えばテコタン (Tecothane) (登録商標)；およびペレタン (Pellethane) (登録商標)、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、天然ゴムラテックス並びに綿ガーゼおよび絹縫合材料を含むガーゼまたは吸水性布が含まれる。特定の非限定的例において、親水性医薬製品は、(i) 約1～10%、好ましくは約2～6%、さらに好ましくは約3%の生物医学的ポリウレタン；(ii) 1～5%、好ましくは1.5～2.25%のクロルヘキシジン；および(iii) 0.5～5%、好ましくは0.5～2%のトリクロサンを含んでなる処理溶液で処理した（即ち浸漬するかまたは浸漬処理した）ポリウレタンカテーテルである。本発明の関連する非限定的例において、処理溶液はさらに、好ましくは濃度が0.5～1%（さらに好ましくは0.75%）のスルファジアジン銀を含むことができる。以下のセクション6に、このパラグラフで述べた例を実施する例を

示す。

他の特定の非限定的例において、本発明は、製品を、クロルヘキシジンおよびトリクロサンを含んでなる疎水性ポリマーの処理溶液中に浸漬するかまたは浸漬処理することにより処理した親水性ポリマー医薬製品を提供し、前述の処理溶液

において、クロルヘキシジンおよびトリクロサンは、処理した製品中でのこれらの組合せ物が有効な抗菌活性を有する量で存在する。本明細書中で用いる「疎水性ポリマー」という用語は、吸水度が0.6%未満であるポリマーを意味し、これには、次のものが含まれるがこれらには限定されない；即ち生物医学的シリコーン（例えばシラスティック(Silastic)タイプA）またはエラストマー（例えばBaker, 1987のControlled Release of Biologically Active Agents, John Wiley and Sons, 第156～162頁に記載されているもの）、ダクロン(Dacron)、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE、また「テフロン」)、ポリ塩化ビニル、酢酸セルロース、ポリカーボネートおよびコポリマー、例えばシリコーン-ポリウレタンコポリマー（例えばPTUE 203およびPTUE 205ポリウレタン-シリコーン相互浸透ポリマー）が含まれる。特定の非限定的例において、この医薬製品は、(i)約1～10%、好ましくは約2～6%、さらに好ましくは約3%のポリウレタン-シリコーンコポリマー；(ii)1～5%、好ましくは1.5～2.25%のクロルヘキシジン；および(iii)0.5～5%、好ましくは0.5～2%のトリクロサンを含んでなる処理溶液中に浸漬したかまたは浸漬処理したポリウレタンカテーテルである。本発明の関連する非限定的例において、処理溶液はさらに、好ましくは濃度が0.5～1%（さらに好ましくは0.75%）のスルファジアジン銀を含むことができる。以下のセクション7に、このパラグラフで述べた例を実施する例を示す。

他の特定の非限定的例において、本発明は、製品を、クロルヘキシジンおよびトリクロサンを含んでなる疎水性ポリマーの処理溶液中に浸漬するかまたは浸漬処理することにより処理した疎水性ポリマー医薬製品を提供し、前述の処理溶液において、クロルヘキシジンおよびトリクロサンは、処理した製品中でのこれらの組合せ物が有効な抗菌活性を有する量で存在する。特定の非限定的例において

、この医薬製品は、(i)約1～10%、好ましくは約5%のシリコーンポリマー；(ii)1～5%、好ましくは1.5～2.25%のクロルヘキシジン；および(iii)0.5～5%、好ましくは0.5～2%のトリクロサンを含んでなる処理溶液中に浸漬したかまたは浸漬処理したシリコーンカテーテルまたはポリ塩化ビニルカテーテルである。本発明の関連する非限定的例において、処理溶液はさらに、好

ましくは濃度が0.5～1%（さらに好ましくは0.75%）のスルファジアジン銀を含むことができる。尚他の関連する例において、疎水性ポリマーの被膜を、処理した製品の上に設けることができる。以下のセクション8に、このパラグラフで述べた例を実施する例を示す。

他の特定の非限定的例において、本発明は、製品を、クロルヘキシジンおよびトリクロサンを含んでなる親水性ポリマーの処理溶液中に浸漬するかまたは浸漬処理することにより処理した疎水性ポリマー医薬製品を提供し、前述の処理溶液において、クロルヘキシジンおよびトリクロサンは、処理した製品中でのこれらの組合せ物が有効な抗菌活性を有する量で存在する。特定の非限定的例において、この医薬製品は、(i)約1～10%、好ましくは約2～6%、さらに好ましくは約3%の生物医学的ポリウレタンポリマー；(ii)1～5%、好ましくは1.5～2.25%のクロルヘキシジン；および(iii)0.5～5%、好ましくは0.5～2%のトリクロサンを含んでなる処理溶液中に浸漬したかまたは浸漬処理したシリコーンカテーテルまたはテフロン移植片である。本発明の関連する非限定的例において、処理溶液はさらに、好ましくは濃度が0.5～1%（さらに好ましくは0.75%）のスルファジアジン銀を含むことができる。

本発明に従って製造した医薬製品の外面、内面または両方を処理することができる。例えば、限定するものではないが、医薬製品がカテーテルである場合には、カテーテルの内面および／または外面を本発明に従って処理することができる。例えば、内面と外面とを共に処理することが望ましい場合には、開放末端カテーテルを、処理溶液がカテーテル内腔を満たすように、処理溶液中に配置する。外面のみを処理溶液と接触させるべき場合には、カテーテルの端部を、カテーテ

ルを処理溶液中に配置する前に密封することができる。内面のみを処理溶液と接触させるべき場合には、溶液が、内腔を通り、内腔を満たすようにすることができるが、カテーテルを処理溶液中には浸漬しない。

抗感染性薬剤を含んでなるポリマーを用いた、医薬製品の好結果の処理は、特に医薬製品が疎水性表面を有する場合には不確定的であることがある。ポリマーの付着は、次のことに依存しうる；即ち（１）抗感染性薬剤を懸濁させるポリマーマトリックス；（２）薬剤－ポリマーマトリックスと製品の表面との間の相溶

性（または相溶性の欠如）；（３）溶媒系；および（４）望ましく用いられるポリマー／抗感染性薬剤の厚さに依存しうる。さらに、別種のポリマーからの種々の抗感染性薬剤の放出の速度が異なることがある。例えば、クロルヘキシジンのシリコンマトリックスからの放出の速度は、同一のマトリックスからのスルファジアジン銀の放出の速度よりも速い。この差異を補償するために、１つの可能性ある解決方法は、マトリックス中のクロルヘキシジンとスルファジアジン銀との量を増加させることであろう。不都合なことに、高レベルのクロルヘキシジンとスルファジアジン銀とを含んでなるポリマーは、シリコンカテーテルへの付着が乏しいことが見出されている。この問題に対する代替の解決方法を提供するために、医薬製品を処理するための２つの異なる方法が開発された：１段階方法および２段階方法であり、これらの両方を以下に記載する。

本発明の１段階方法において、ポリマー医薬製品を、１種または２種以上の抗感染性薬剤および随意に生物医学的ポリマーを１種または２種以上の溶媒に溶解し、ここで選択した溶媒が、処理すべきポリマー医薬製品を膨潤させることができる溶液で処理することができる；このような溶液を本明細書中では「含浸溶液」と呼び、製品を抗感染性薬剤で処理する方法を「含浸」と呼ぶ。好適な溶媒には次のものが含まれるが、これらには限定されない；即ちテトラヒドロフラン（「THF」）、ジクロロメタン、四塩化炭素、メタノール、エタノール、メチルエチルケトン、ヘプタン、およびヘキサン並びにこれらの混合物が含まれる。生物医学的ポリマーは、親水性または疎水性とすることができ、前述の種々のポリマーを含むことができる。

親水性ポリマー医薬製品にクロルヘキシジンおよびトリクロサンを含浸させるべき場合には、含浸溶液は、特定の非限定的例において、次のものを含むことができる（このパラグラフでの溶媒の百分率は、容積／容積である）：（１）９５％エタノール；（２）７０％エタノール／３０％水；（３）５０％エタノール／５０％水；（４）２～３％の生物医学的ポリウレタンを含んでなる３０％試薬アルコール／７０％THF；（５）９０％試薬アルコール／１０％THF；または（６）１００％試薬アルコール。好ましいソーキング時間は、５分～１時間の間で変化させる。

本発明の特定の非限定的例において、ポリウレタンカテーテル等の親水性医薬製品を、７０～９０％のエタノールおよび１０～３０％の水の溶媒混合物並びにクロルヘキシジンおよびトリクロサンを用いて、１０～６０分間含浸することができる。次に、この製品を２４～４８時間乾燥することができる。

疎水性ポリマー医薬製品にクロルヘキシジンおよびトリクロサンを含浸させるべき場合には、含浸溶液は、特定の非限定的例においては、次のものを含むことができる（このパラグラフでの溶媒の百分率は、容積／容積である）：（１）１０％メタノール／９０％THF；（２）１０％エタノール／９０％THF；（３）３０％メタノール／７０％THF；（４）３０％エタノール／７０％THF；（５）１０％メタノール／９０％THF中の１～５％シリコーンポリマー；（６）１０％エタノール／９０％THF中の１～５％シリコーンポリマー；（７）１０％メタノール／９０％THF中の１～２％ポリ乳酸；（８）１０％エタノール／９０％THF中の１～２％ポリ乳酸；（９）３０％メタノール／７０％THF中の１～５％シリコーンポリマー；（１０）３０％エタノール／７０％THF中の１～５％シリコーンポリマー；（１１）３０％メタノール／７０％THF中の１～２％ポリ乳酸；（１２）３０％エタノール／７０％THF中の１～２％ポリ乳酸；（１３）１００％メチルエチルケトン中の１～５％シリコーンポリマー；および（１４）３０％エタノール／７０％THF中の１～２％ポリウレタン。特定の例においては、以下のセクション１５を参照。

特定の例において、含浸溶液は、０．２～１０％の抗感染性薬剤および０．５～

4%の生物医学的ポリマーを含んでなる。

医薬製品またはその一部を含浸溶液中に浸漬して膨潤させ、その後この製品を取り除き、溶媒がすべて蒸発し、この製品がもはや膨潤しなくなるまで室温で乾燥することができる。膨潤工程中に、抗感染性薬剤（および含浸溶液中に存在する場合には少量のポリマー）を、製品のポリマー支持体内に分布させることができる；乾燥中に、抗感染性薬剤および生物医学的ポリマー（存在する場合には）、若干製品の表面の方向に移動しうる。乾燥後に、この製品を水またはアルコールのいずれかで洗浄し、拭き取って、表面における過剰の抗感染性薬剤および／またはポリマーをすべて除去することができる。これにより、この製品の表面

のすぐ下に十分量の抗感染性薬剤が残留し、これにより長期間にわたり薬剤の持続された放出を可能にすることができる。この方法により導入することができる抗感染性薬剤には、次のものが含まれるが、これらには限定されない；即ちクロルヘキシジン、トリクロサン、スルファジアジン銀、パラクロロメタキシレン、塩化ベンザルコニウム、バシトラシン、ポリミキシン、ミコナゾールおよびリファンピシン並びにこれらの組合せ物が含まれる。

本発明の好ましい非限定的例において、クロルヘキシジンとトリクロサンとの相乗作用を有する組合せ物を、メタノールとテトラヒドロフランとの混合物に溶解して、シリコーンカテーテルに抗感染性を付与するのに用いることができる含浸溶液を提供することができる。

1つの特定の非限定的例において、クロルヘキシジンの量は、含浸溶液の1～5%、好ましくは1.5～2.25%とすることができ、トリクロサンの量は、含浸溶液の0.5～5%、好ましくは0.5～2%とすることができる。得られた含浸溶液はさらに、1～10%、好ましくは2～4%の生物医学的ポリマー、例えばシリコーンポリマー（例えばシラスティック タイプA）、ポリウレタンまたはポリカプロラクトンを含むことができる。1段階方法の特定の例を、以下のセクション12に示す。

本発明の2段階方法において、1段階方法を用いて、医薬製品に抗感染性薬剤を含浸することができ、次に医薬製品をポリマー溶液中に浸漬し、乾燥すること

ができる。この方法により、製品上にポリマー被膜が形成し、さらに、抗感染性薬剤の放出の速度が制御される。2段階方法を実施すると、生物医学的ポリマーを、最初のソーキング段階から省略することができる。随意に、抗感染性薬剤を、さらにポリマー被膜中に含ませることができる。特定の非限定的例において、シリコーンカテーテルを、約1～5%、好ましくは1、5～2、25%のクロルヘキシジン；0、5～5%、好ましくは0、5～2%のトリクロサン；および1～10%、好ましくは2～4%の生物医学的ポリマー（好ましくはシリコーンポリマー、例えばシラスティック タイプA）を含んでなる、メタノールとテトラヒドロフランとの混合物中に、約30分間浸漬し、乾燥し、次に好適な溶媒に溶解した一層高い濃度（しかし10%未満）の生物医学的ポリマー中に浸漬すること

ができる。例えば、しかし限定するものではなく、2～3%の生物医学的ポリウレタンを含む30%エタノール／70%THFの溶液または1～5%のシラスティック タイプAの溶液を用いて、被膜を設けることができる。

あるいはまた、ポリウレタンカテーテル等の親水性医薬製品に、1種または2種以上の抗菌薬剤を含浸させ、次にポリマーを塗布することができる。

2段階方法の例を、以下のセクション8、16および17に示す。

以下のセクション17に示すように、さらに見出されたことは、医薬製品をクロルヘキシジン遊離塩基とトリクロサンとの混合物で処理すると、クロルヘキシジンおよびトリクロサンの取り込みが増進され、このような製品の抗菌活性が改善されることである。いかなる特定の理論にも束縛されることは望まないが、確信されていることには、クロルヘキシジン遊離塩基およびトリクロサンは、可溶性が改善された複合体を形成する。前述の効果は、クロルヘキシジン遊離塩基とトリクロサンとを、それぞれのモル比が1対2で混合したときに観察された；本発明において、クロルヘキシジン遊離塩基およびトリクロサンは、クロルヘキシジン遊離塩基対トリクロサンのモル比が1対1～1対3における溶媒または溶媒系に溶解することができる。クロルヘキシジン遊離塩基とトリクロサンとの合計の重量百分率は、1～10%である。クロルヘキシジン遊離塩基とトリクロサン

とを、水、アルコールまたはテトラヒドロフランおよびこれらの混合物を含む溶媒系に溶解して、含浸溶液を得ることができる。本発明の1つの特定の非限定的例において、1対2の比率のクロルヘキシジン遊離塩基とトリクロサンとを、70%のテトラヒドロフランおよび30%の試薬アルコールである溶媒系に溶解することができる。医薬製品、例えばポリウレタン製品に、クロルヘキシジン遊離塩基／トリクロサンを、このような含浸溶液中にこの製品を浸漬することにより含浸して、この医薬製品を、実質的な構造的完全性を失うことなく膨潤させることができる。含浸後に、この製品を乾燥し、次に随意に前述の2段階方法に従ってポリマー溶液を塗布することができる。

他の方法（例えば押出、流延）であるが他の点では浸漬またはソーキングにより得られた製品と実質的に同一である方法により製造した抗感染性医薬製品は、本発明の範囲内である。

4. 1 実施例：クロルヘキシジンとトリクロサンとの組合せ物は、 細菌培養菌において相乗活性を示す。

種々の濃度の二酢酸クロルヘキシジン（「CHA」）および／またはトリクロサン（「TC」）を、20%の子ウシ血清（「BCS」）を含む1.0mlのトリプチカーゼ大豆ブロス（「TSB」）中に分配し、スタフィロコッカス オーレウス (*Staphylococcus aureus*) の 10^7 コロニー形成単位（「CFU」）を接種した。1分後、この培養菌を、薬剤不活性化培地（LTSB薬剤不活性化培地の1対100の希釈、これは5%のトウイーン (Tween) 80、2%のレシチン、0.6%のオレイン酸ナトリウム、0.5%のチオ硫酸ナトリウム、0.1%のプロテアーゼペプトンおよび0.1%のトリプトンである）で希釈し、0.2mlの希釈した培養菌をトリプチカーゼ大豆寒天プレート上で継代培養して、コロニー計数を測定した。表Iに示す結果により、クロルヘキシジンとトリクロサンとの組合せ物の相乗活性が例示された。例えば、 $500\mu\text{g}/\text{ml}$ のCHAにより、CFUの約1.7倍の減少が生じ、 $500\mu\text{g}/\text{ml}$ のトリクロサンにより、約2400倍の減少が生じた一方、CHAとトリクロサンとの組合せ物は0のCFU、少なくとも 1×10^7 倍の減少を連想させる。

表 I

抗感染性

CFU/ml

薬 剤	濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	(1分間における死菌)
CHA	2000	2.1×10^3
CHA	1000	5.0×10^4
CHA	500	6.0×10^5
TC	500	4.2×10^3
TC	250	2.0×10^5
CHA+TC	2000+500	0
CHA+TC	2000+250	0
CHA+TC	1000+250	0
CHA+TC	500+500	0
対照		1.0×10^7

4. 2. 実施例：クロルヘキシジンとトリクロサンの組合せ物は、

親水性カテーテルに適用したときに、クロルヘキシジン
とスルファジアジン銀の組合せ物よりもより効果的であ
る。

テコフレックス (Tecoflex) 93-A ポリウレタンから製作されたポリウレタン中央静脈性カテーテルを、30%エタノール及び70%テトラヒドロフラン (“THF”) (v/v) 中に溶解させた3%の生物医学的ポリウレタン (Tecoflex 93-A; “PU”) 及びCHA、TC及び/又はスルファジアジン銀 (“AgSD”) を含む溶液中に浸し、そして風乾した。これらのカテーテル上の微生物付着を次のようにして計測した。浸したカテーテルの2cmのセグメントを、10%のBCSを含む3ml TSB内に懸垂し、そして37℃の水浴振とう器中で培養した。培地は毎日交換した。2日後にカテーテルセグメントを取り出し、 10^6 CFU/ml のスタヒロコッカス・アウレウス (staphylococcus aureus) を含む新しい培地に移して24時間培養した。セグメントを取り出して塩水です

すぎ、次いでL T S B薬物不活性化培地中に懸垂し、そして20分間超音波処理して、付着した微生物を除去した。次いでL T S B抽出物のアリコートを試験用トリプチカーゼ (trypticase) 大豆寒天プレート上に継代培養して、コロニー数を決定した。その結果は表IIに示される通りであり、CHAとTCの組合せ物は、CHA単独で使用されるとき又はAgSDと組合せて使用されるときに比べて微生物付着を防ぐ点においてより優れていることが示されている。

表 II

微生物被膜	付着 (C.F.U./ml)
3% PU + 2, 5% CHA	5×10^4
3% PU + 1, 5% CHA + 0.75 AgSD	2×10^4
3% PU + 1, 5% CHA + 1% TC	5
3% PU + 1, 5% CHA + 0.75 AgSD + 1% TC	40

更なる実験において、CHA、TC及び／又はAgSDを塗布した同タイプのポリウレタンカテーテルの追加のセグメントを、スタヒロコッカス・アウレウス (staphylococcus aureus)、エンテロバクター・クロアケ (Enterobacter cloacae)、カンジダ・アルビカンス (Candida albicans) 及びシュードモナス・エルジノーサ (Pseudomonas aeruginosa) の 10^6 C.F.U. 0.3 ml をまいたトリプチカーゼ大豆寒天プレートにおける阻害領域形成能力について試験に供した。塗布したカテーテルセグメントを、種をまいたプレート上に垂直に置き、次いでこれを37℃で24時間培養してから阻害領域を計測した。その結果は表IIIに示される通りであり、クロルヘキシジンとトリクロサンの混合物の優れた効果を示している。

表 III

微生物	阻害領域 (mm)			
	被膜*: A	B	C	D
S. アウレウス (aureus)	14.5	15.0	13.0	16.5
E. クロアケ (cloacae)	9.0	12.0	7.5	3.0

C. アルビカンス(albicans)	12.0	12.0	11.5	0
P. エルジノーサ(aeruginosa)	12.5	12.5	12.0	0

* 被膜 A = 3%PU + 2.25%CHA

被膜 B = 3%PU + 1.75%CHA + 0.5%TC

被膜 C = 3%PU + 1.75%CHA + 0.5%AgSD

被膜 D = 3%PU + 0.5%AgSD + 1.75%TC

4. 3. 実施例：クロルヘキシジンとトリクロサンを含んでなる

疎水性ポリマーで被覆した親水性カテーテルは、抗菌活性を有する。

異なる水吸着性をもち2つのポリマー被膜中のクロルヘキシジン二酢酸とトリ

クロサン又はスルファジアジン銀の何れかとで被覆した(Tecoflex93-Aポリウレタンから製造された)ポリウレタン中央静脈性カテーテルの抗菌効果を試験した。先の第6節に示したように処理したポリマー被膜は、ポリウレタン93A(“PU93A”)、約1~2%の水吸着をもつ親水性ポリウレタン、又はポリウレタン-シリコーン浸透コポリマー(“PTUE205”)、わずか0.4%の水吸着をもつ疎水性シリコーン-ポリウレタンコポリマーの何れかからなるものであった。抗菌活性は、先の第6節に示した方法を用いた阻害領域により計測した。スタフィロコッカス・アウレウス、エンテロバクター・クロマカエ及びカンジダ・アルビカンスの1日及び3日の培養について、その結果を表IV、V及びVIにそれぞれ示す。結果は、クロルヘキシジン二酢酸とトリクロサンの組み合わせ物が、疎水性(PTUE205)被膜同様に親水性(PU93A)からなるときに効果的であることを示している。

表 IV

S. アウレウスに対する抗菌活性

被膜	阻害領域 (mm)	
	<u>1日</u>	<u>3日</u>
3%PTUE205+		
1.5%CHA+1.5%TC	16.0	11.0

3%PTUE205

2%CHA+0.75%AgSD 14.5 11.0

3%PU93A+

1.5%CHA+1.5%TC 16.0 11.0

3%PU93A+

2%CHA+0.75%AgSD 14.5 11.0

表 V

E. クロアケに対する抗菌活性

被膜	阻害領域 (mm)	
	1日	3日
3%PTUE205+		
1.5%CHA+1.5%TC	12.0	6.0
3%PTUE205		
2%CHA+0.75%AgSD	8.5	0
3%PU93A+		
1.5%CHA+1.5%TC	11.0	7.0
3%PU93A+		
2%CHA+0.75%AgSD	7.0	0

表 VI

C. アルビカンスに対する抗菌活性

被膜	阻害領域 (mm)	
	1日	3日
3%PTUE205+		
1.5%CHA+1.5%TC	11.0	7.0
3%PTUE205		
2%CHA+0.75%AgSD	12.0	9.5
3%PU93A+		
1.5%CHA+1.5%TC	12.5	7.0

3%PU93A+

2%CHA+0.75%AgSD 10.0 6.5

4. 4. 実施例：クロルヘキシジン及びトリクロサンを含む疎水性

ポリマーで処理した疎水性カテーテルは抗菌活性を有する

ダウ・コーニングのQ7-4765Aシリコーンポリマー又はQ7-4765

Bシリコーンポリマーから製造されたシリコーン中央静脈性カテーテルを用いて、疎水性基体上にクロルヘキシジン二酢酸とトリクロサンを含んでなる疎水性ポリマーの含浸性の効果を決定した。これらのシリコーンカテーテルを、(i) 2%医学的接着性のシラスティック・タイプA (Silastic TypeA) 及び(ii) クロルヘキシジン二酢酸とトリクロサン又はスルファジアジン銀の何れかを含む5%メタノール及び95%THF (v/v) の溶液中に30分間浸透処理した。浸したカテーテルを乾燥し、次いで5%のSilastic TypeA ("SIIA") を含む5%メタノール及び95%THF (v/v) の溶液中に浸し、そして再び乾燥した。次いでカテーテルセグメントを、S. アウレウス又はE. クロアケをまいたトリプチカ—ゼ大豆寒天プレート上での阻害領域形成について試験した。結果を表VIIに示す。

表 VII

処 理	阻害領域 (mm)	
	<u>S. アウレウス</u>	<u>E. クロアケ</u>
2% SIIA + 1.5% CHA +		
0.5% TC, そして5% SIIA	>50	21
2% SIIA + 1.5% CHA +		
0.5% AgSD, そして5% SIIA	17	15

4. 5. 実施例：トリクロサンは、ポリマー被膜からの長期放出 を示す

ダウ・コーニングのQ7-4765Aシリコーンポリマー又はQ7-4765Bシリコーンポリマーから製造されたシリコーン中央静脈性カテーテルを先の第8節に述べたように処理し、次いで乾燥した後ただちにこれらを、被験カテーテ

ルセグメント中に含まれる試薬の量（取込量）を決定する目的で、ジクロロメタン／メタノール／水（50％／25％／25％，v／v）中において抽出に供した。薬物放出速度を決定するため、カテーテルセグメントを塩水中に懸垂して37℃で7日まで培養した。第1日めとその後48時間毎に塩水を集めると共に新しい塩水で置換した。集めた塩水中に存在する医薬品の量を計測した。結果を表VIIIに示す。

表 VIII

取込量		放出 ($\mu\text{g}/\text{cm}$)			
処理	($\mu\text{g}/\text{cm}$)	1日	3日	5日	7日
2% S i l A + 2% CHA, そして					
5% S i l A	60	28.0	4.0	3.1	2.6
2% S i l A + 2% TC, そして					
5% S i l A	1168	10.0	9.5	11.1	11.4

2%トリクロサン又は2%クロルヘキシジン二酢酸の何れかを含むSilastic Type Aを含浸させたシリコーンカテーテルを次いで、S. アウレウス、E. クロアケ、C. アルピカンス又はP. エルジノーサをまいたトリブチカーゼ大豆寒天プレート上での阻害領域形成能力について試験した。これら実験の結果を表IXに示す。結果は、トリクロサン又はクロルヘキシジン二酢酸単独で濃度が一層高く用いられるときに、トリクロサン処理されたカテーテルはCHA処理されたカテーテルと同等か若しくはそれ以上に効果的であることが見出した。

表 IX

処理:	阻害領域 (mm)			
	2% S i l A + 2% CHA, そして5% S i l A		2% S i l A + 2% TC, そして5% S i l A	
微生物	1日	3日	1日	3日
S. アウレウス(aureus)	17.5	16.0	> 50	> 50

E. クロアケ(cloacae)	15.0	9.0	40.0	40.0
C. アルビカンス(albicans)	13.5	6.0	13.0	13.0
P. エルジノーサ(aeruginosa)	13.0	0	8.5	0

4. 5. 実施例：P T F E 移植片におけるクロルヘキシジンとト

リクロサンの取込量

ポリテトラフルオロエチレン（“P T F E”）から製造した動脈性移植片をセグメントにカットし、そして30%メタノール/70THF（v/v）中に下記の比率でクロルヘキシジン二酢酸又はトリクロサンを含むSilastic Type Aで含浸した。処理した移植片を次いでジクロロメタン/メタノール/水（50%/25%/25%，v/v）で抽出し、そして可溶化した抗感染性薬剤の量を決定した。表Xは処理済移植片による薬剤の取込量を示している。

表 X

処理	薬剤取込量 ($\mu\text{g}/\text{cm}$)
2% S i l A + 2% C H A	895
2% S i l A + 2% T C	2435

4. 6. 実施例：テフロン、ダクロン又は天然ゴムラテックスから

製造されてクロルヘキシジン及びトリクロサンの組合せ物 で含浸させた医薬製品の抗菌効果

下記する比率のクロルヘキシジン二酢酸とトリクロサン又はスルファジアジン銀の何れかとを5%メタノール/95%THF（v/v）中に溶解した。次いでダクロン（Dacron）移植片、P T F E 移植片、及び天然ゴムラテックス尿カテーテルのセグメントを得られた溶液に15分間浸透処理して、断片に抗感染性薬剤を含浸させた。この手順により装置のポリマー基体に抗感染性薬剤を取込ませた。

次いでセグメントをソーキング溶液から取り除き、乾燥し、水ですすぎ、そして拭いた。処理したセグメントの、S. アウレウス及びE. クロアケをまいたトリプチカーゼ大豆寒天プレート上での阻害領域形成能力を次いで試験した。表XI～XIIIに示される結果は、クロルヘキシジンとトリクロサンとの組合せ物が、ク

ロルヘキシジンとスルファジアジン銀との組合せ物に比べて優れた抗菌結果をもたらすことを示している。

表 XI

P T F E 移植片

阻害領域 (mm)

<u>含浸溶液</u>	<u>S. アウレウス</u>	<u>E. クロアケ</u>
5 % CHA + 0. 5 % TC	37.0	22.0
1. 5 % CHA + 0. 75 % AgSD	22.0	16.5

表 XII

Dacron 移植片

阻害領域 (mm)

<u>含浸溶液</u>	<u>S. アウレウス</u>	<u>E. クロアケ</u>
5 % CHA + 0. 5 % TC	>40	30.0
1. 5 % CHA + 0. 75 % AgSD	26.0	27.0

表 XIII

ラテックスカテーテル

阻害領域 (mm)

<u>含浸溶液</u>	<u>S. アウレウス</u>	<u>E. クロアケ</u>
5 % CHA + 0. 5 % TC	26.0	20.0
1. 5 % CHA + 0. 75 % AgSD	18.0	12.0

4. 7. 実施例：ワンステップ含浸法により製造されるシリコーンカテーテルの抗菌効果

実施例8で用いるようなシリコーンカテーテルを、下記のワンステップ含浸法により製造した。シリコーンカテーテルのセグメントを、2 %のSilastic Type A、クロルヘキシジン、及び、スルファジアジン銀又はトリクロサンの何れかを含む90 % THF / 10 % メタノール (v / v) の含浸溶液に約30分間浸透処理した。次いでセグメントを乾燥して、S. アウレウス、E. クロアケ、C. アルピカンス及びP. エルジノーサをまいたトリプチカーゼ大豆寒天プレートで

の阻害領域形成能力を（1日と3日に）試験した。表XIVに示されるその結果は、クロルヘキシジンとトリクロサン含浸カテーテルの有効性を示している。

表 XIV

処理：	阻害領域 (mm)			
	2%Si1A+1.5%CHA +0.5%TC		2%Si1A+1.5%CHA +0.5%AqSD	
微生物	1日	3日	1日	3日
S. アウレウス(aureus)	>40	39	17.5	13.5
E. クロアケ(cloacae)	21	21	15	8
C. アルビカンス(albicans)	13.5	7	13.5	6
P. エルジノーサ(aeruginosa)	13.5	6.5	13	0

含浸溶液の追加の調合物に関し、比較的高い量の抗感染性薬剤によって阻害されるらしい微生物であるC. アルビカンスに対して、同タイプのシリコーンカテーテルセグメントを抗感染性にならしめる該調合物の能力について試験した。下記する含浸溶液は、5%メタノール/95%THF溶媒中にクロルヘキシジン、トリクロサン及びSilastic Type A. ポリカプロラクトン、又はポリマー無しの何れかとなるものであった。表XVによれば、ポリマーと抗感染性薬剤の両方が含液溶液中に含まれるときに一層高い抗感染性活性が得られることが示されている。

表 XV

含浸溶液	阻害領域 (mm)
4%Si1A+5%CHA+1%TC	12.0
1%ポリカプロラクトン+	
5%CHA+1%TC	12.0
ポリマー無し, 5%CHA+1%TC	6.5

4. 8. 実施例：ポリマーのありとなしの含浸溶液で処理された

医薬製品からの抗感染性薬剤の拡散

下記する含浸溶液“A”及び“B”を、ダクロン及びPTFE移植片のセグメ

ントを含浸するのに用いた。次いで処理した移植片を塩水ですすぎ、そしてすすぎの前後に抗感染性薬剤をジクロロメタン／メタノール／水（50％／25％／25％，v／v）で抽出することにより、移植片へ取込まれた抗感染性薬剤の量を決定した。表XVIに示される結果によれば、含浸溶液へのポリマーの追加は、抗感染性薬剤のより大きな残留を呈する処理済み医薬製品を製造することを示している。

溶液A：5％メタノール／95％THF（v／v）中1％ポリカプロラクトン＋0.1％CHA＋0.02％TC

溶液B：5％メタノール／95％THF（v／v）中0.1％CHA＋0.02％TC

表 XVI

薬物レベル ($\mu\text{g}/\text{cm}$)

溶 液	Dacron 移植片		PTFE 移植片	
	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>A</u>	<u>B</u>
<u>溶液A</u>				
すすぎ前	392	548	73	90
すすぎ後	353	547	56	88
<u>溶液B</u>				
すすぎ前	409	573	50	44
すすぎ後	132	553	24	44

4. 9. 実施例：クロルヘキシジン又はトリクロサンを含浸させた

親水性カテーテルによる薬物の取込みと放出

Tecoflex 93-A ポリウレタンから製造されたポリウレタン中央静脈性カテーテルセグメントを、カテーテルセグメントを約2分間浸透処理し、次いで乾燥し

水ですすぐことにより下記する溶液“C”，“D”，“E”，“F”及び“G”で含浸した。薬物取込量は、含浸したカテーテルセグメントをジクロロメタン／メタノール／水（50％／25％／25％，v／v）で抽出することにより計測した。薬物放出は、カテーテルセグメントを6日間の期間に渡り塩水中に懸垂し

(2 ml 塩水中に2 cmのセグメント)、37℃の加热水浴中で振とうすることにより計測した。塩水を毎日交換して、薬物放出量を上記のように計測した。結果を表XVIIに示す。下記のポリウレタンはTecoflex 93-Aポリウレタンである。

溶液C：30%試薬アルコール／70%THF中3%ポリウレタン＋3%

CHA

溶液D：30%試薬アルコール／70%THF中3%ポリウレタン＋3%

TC

溶液E：30%試薬アルコール／70%THF中3%ポリウレタン＋2%

CHA＋2%TC

溶液F：95%エタノール中2%CHA

溶液G：95%エタノール中3%CHA＋1%TC

表 XVII

溶液	薬物	取込量 ($\mu\text{m}/\text{cm}$)	薬物放出 ($\mu\text{g}/\text{cm}$)					
			1	2	3	4	5	6
C	CHA	197	78	36	20	2.6	0.8	0.8
D	TC	300	0.4	.13	0.1	0.1	0.1	0.1
E	CHA	202	66	16.8	7.0	5.0	5.0	5.0
	TC	230	0.4	0.3	<.1	<.1	<.1	<.1
F	CHA	254	15	9.6	7.8	2.5	2.5	2.5
G	CHA	223	7.1	3.5	3.0	0.8	0.8	0.8
	TC	368	<.1	<.1	<.1	<.1	<.1	<.1

4. 10. 実施例：含浸済みシリコーンカテーテルセグメントからの

クロルヘキシジン及びトリクロサンの放出

ダウ・コーニングのQ7-4765Aシリコーンポリマー又はQ7-4765Bシリコーンポリマーから製造したシリコーン中央静脈性カテーテルのセグメントを溶液H又はIに30分間浸透処理することにより含浸させ、そして薬物の放出を上記方法により毎日計測した。これらの計測の結果は表XVIIIに示される。

溶液H：10%メタノール／90%THF（v/v）中2%Si11A+5%CHA

溶液I：10%メタノール／90%THF（v/v）中2%Si11A+5%CHA+2%TC

表 XVIII

溶液	薬物	日々の放出 ($\mu\text{g}/\text{cm}$)				
		1日	2日	3日	4日	5日
H	CHA	2.7	1.0	0.6	0.9	0.9
I	CHA	0.8	0.9	0.6	0.8	0.8
	TC	2.6	5.6	2.3	1.5	1.5

4. 11. 実施例：クロルヘキシジンとトリクロサンとの相乗的組合せ物を用いて含浸することによりポリウレタンカテーテルを抗感染性にならしめる方法

ポリウレタンカテーテルを処理するためにワンステップ法（“方法1”）及びツーステップ（“方法2”）を用いた。

方法1：ハブ、拡張線及びカテーテル体を含むポリウレタン中央静脈性カテーテル組立体の全体を、クロルヘキシジンとトリクロサンを含むアルコール溶液に、ポリウレタン基体の一体性が変化しないようクロルヘキシジンとトリクロサンがそれら要素に十分含浸する特定時間の間、浸透処理させる。下記の溶媒系及びソーキング時間が好ましい。クロルヘキシジンとトリクロサンの濃度は0.5～5%の範囲である。

表 XIX

溶媒系	ソーキング時間
95%エタノール／5%水	2～30分
100%試薬アルコール	2～30分
90%試薬アルコール／10%水	5～60分
80%試薬アルコール／20%水	5～60分
70%試薬アルコール／30%水	10～60分

90%エタノール/10%水	5~60分
80%エタノール/20%水	5~60分
70%エタノール/30%水	10~60分
20%メタノール/10%イソプロパノール/40%	
試薬アルコール/30%水	10~60分

溶媒混合物の選択は、含浸に用いるポリウレタン基剤と抗菌剤のタイプに依存する。ソーキングの後、カテーテルを水で24~48時間すすいで、カテーテルの元の一体性と寸法を復元させる。

方法2：方法1に従ってクロルヘキシジンとトリクロサンを含浸させたカテーテルを、次いで、70%THF/30%試薬アルコール/1~3%ポリウレタン/1~3%クロルヘキシジン/1~3%トリクロサンに浸す。

方法1によって製造されたカテーテルは、その内腔表面及び外側表面から長時間に渡って比較的ゆっくりで確実な放出率を提供する。この薬物放出のパターンは、ポリウレタンマトリックスに対して比較的低い薬物比(0.015)によるものである。

方法2によって製造されたカテーテルは2相の薬物放出を呈示する。外側被膜中の高い薬物対ポリウレタン比(1.3)が、多量の薬物の初期放出を可能せしめ(これは挿入時に皮膚を貫通して入ってくる微生物を不活性化するだろう)、続いて方法1によるカテーテル中に含浸させた薬物のゆっくりで確実な放出を行なう。外側ポリウレタン被膜は障壁として働き、そして延長された期間に渡って薬物の制御された放出を可能せしめる。

特別な実施例として、下記の方法を用いてTecoflexポリウレタンカテーテルを製造し、そしてそれらの内腔及び外側表面における抗菌効果について試験に供した。

i) カテーテルを、100%試薬級アルコール中に溶解した2%クロルヘキシジン中に1時間浸透処理し、水ですすぎ、そして24~48時間乾燥した(“カテーテルC”)。

ii) カテーテルを、100%試薬級アルコール中に溶解した2%クロルヘキシ

ジン及び2%トリクロサン中に15分間浸透処理し、水ですすぎ、そして24～48時間乾燥した（“カテーテルTC”）。

iii) カテーテルを、70%試薬アルコール／30%水中の2%トリクロサン中に2分間浸透処理し、水ですすぎ、そして24～48時間乾燥した（“カテーテルT”）。

iv) カテーテルC（上記）を、70%THF／30%試薬アルコール中に溶解した3%ポリウレタン及び2%クロルヘキシジンに浸した（“カテーテルC-C”）。

v) カテーテルC（上記）を、70%THF／30%試薬アルコール中に溶解した3%ポリウレタン及び2%クロルヘキシジン及び0.75%AgSD中に浸した（“カテーテルC-A”）。

vi) カテーテルT（上記）を、70%THF／30%試薬アルコール中に溶解した2%クロルヘキシジン及び2%トリクロサン中に浸した（“カテーテルTR”）。

vii) カテーテルTC（上記）を、70%THF／30%試薬アルコール中に溶解した2%クロルヘキシジン及び2%トリクロサン中に浸した（“カテーテルTC-R”）。

viii) カテーテルTC（上記）を、70%THF／30%試薬アルコール中に溶解した2%クロルヘキシジン及び0.75%AgSD中に浸した。

トリブチカーゼ大豆寒天プレートに 1.0^5 CFUスタフィロコッカス・アウレウス/mlをまき、そして0.5cmのカテーテルセグメントを垂直に埋め込んだ。次いでプレートを37℃で24時間培養し、そして阻害領域を計測した。結果を表XXに示す。

表 XX

カテーテルのタイプ (mm)	阻害領域	
	内 側	外 側
C	15	15
T	21	21

TC	25	25
C—C	15	18
C—A	15	18
T—R	21	25
TC—R	23	26
TC—R	23	26

17. クロルヘキシジン遊離塩基とトリクロサンの相乗的組合せを用いてポリウレタンカテーテルを感染抵抗性にする方法

更に以下の内容が見出された；即ち、不溶性クロルヘキシジン遊離塩基とトリクロサンを用い、カテーテルを塗布した時、可溶性クロルヘキシジン／トリクロサン複合体が形成され、これは薬物の吸収を改善しそして、従って、カテーテルの有効性を改善した。

方法3：方法1（16節参照）によって製造したカテーテルを、24～72時間乾燥し、次いでそれらの外側面をポリウレタン溶液（THF／アルコール中に溶解した1～3%のポリウレタン）に浸漬した。この方法によって製造したカテーテルは、最初は多量の薬物放出を示し、次いで少量であるがしかし相乗的に有効な量の薬物放出を長時間にわたって示した。

方法4：方法1と同じ手順を行った。但し不溶性クロルヘキシジン遊離塩基（CHX）をトリクロサン（1モルのCHX対2モルのトリクロサンの割合）で可溶化したが、前記トリクロサンはCHXと複合体を形成する。5～10分間ソーキング後、カテーテル1～3日間乾燥し次いで外側表面をポリウレタン溶液のみ（1～3%のポリウレタン）又はCHXおよびトリクロサン（TC）を含有するポリウレタン溶液のいずれか一方中に浸漬した。

比較的可溶性のクロルヘキシジン塩、例えばクロルヘキシジンアセテート（CHA）を、カテーテルを含浸するために用いた場合、放出は好ましくない早い。本発明者等は、CHAの代替物としてCHXの使用を調査した。CHXは、水又はアルコールに可溶でないが、驚くべきことに本発明者は該CHXをトリクロサンと1対2のモル比で組合せるとき、アルコール可溶性複合体が形成することを

見出した。

CHX-TC複合体を含有する溶液からクロルヘキシジンの摂取量は、ソーキング溶液中でのより高いCHA濃度にもかかわらず、CHA-TC溶液から得られるものよりも大であった。CHA-TC複合体を用いて含浸して得られる基体からのより高い割合のクロルヘキシジンおよびより高いクロルヘキシジンレベルのため、カテーテルの感染抵抗性は、CHAのみを含有するカテーテルよりもより大であった。

方法5：方法4と同じであったが、しかし、ソーキングおよび外側塗布溶液はまた、可溶性クロルヘキシジンアセテートを含有していた。

特異的例として、テコフレックス (Tecoflex) カテーテルを用い次の実験を行った。

(1) 方法3に従ってカテーテルを製造した。特異的に試薬アルコールに溶解した5% CHAおよび1% TC中にカテーテルを10分間浸漬処理し、次いでTHF/試薬アルコール(70%/30%)中に溶解した2.7%のテコフレックスポリウレタン中に、外側面を浸漬し；得られたカテーテルをタイプ1と称し、そしてポリウレタン/THF/試薬アルコール溶液を、溶液Jと称する。

(2) 第二の群のカテーテルを、(1)における如く製造したが、但し外側コーティングに対する溶液Jを用いる代わりに、他の溶液を用いた：70% THF/30% 試薬アルコール(“溶液K”)中に溶解した0.5% CHX+0.5% TC+2.7% ポリウレタン。得られたカテーテルをタイプ2と称する。

(3) 方法5を用いカテーテルを製造した。特異的に、カテーテルを、試薬アルコールに溶解した2% CHX+2% CHA+2% TCを含有する溶液中で浸漬処理し、3日間乾燥し次いでカテーテルの外側表面を溶液J中で浸漬した。得られたカテーテルをタイプ3と称する。

(4) カテーテルを(3)における如く製造したが、但しカテーテルを溶液Kに浸漬し外側被膜を得た。得られたカテーテルをタイプ4と称する。

(5) カテーテルを、方法4に従って製造した。特異的に、カテーテルを、試薬アルコールに溶解した3%のCHXおよび3%のTC中に10分間浸漬し、3

日間乾燥し、そして外側表面を溶液J中で塗布した。得られたカテーテルをタイプ5と称する。

(6) カテーテルを(5)におけると同様に製造したが、但し外側表面を溶液Kで塗布した。得られたカテーテルをタイプ6と称する。

(7) カテーテルを方法3に従って製造した。特異的に、カテーテルを試薬アルコールに溶解した5%CHA+1%TCを含有する溶液中で浸漬し、3日間乾燥し次いで外表面を、溶液Jを用いて塗布した。得られたカテーテルを、タイプ7と称する。

(8) カテーテルを(7)におけると同様に製造したが、但し外面を、70%THF/30%試薬アルコールに溶解した2、7%ポリウレタンおよび3%CHAを用いて塗布した。得られたカテーテルを、タイプ8と称する。

カテーテルタイプ1~8のセグメント(segments)を、プレート当たりスタヒロコッカス・アウレウス(*Staphylococcus aureus*)の 10^8 CFUで接種した接種トリブチカーゼ大豆寒天中に垂直に置き、次いで24時間インキュベートした。阻害領域を測定後、新たな培養プレートにカテーテルを毎日移した。(表XXIに示される)。

表 XXI

カテーテルタイプ (mm)	日	阻害領域
1	21	12.0
2	21	13.0
3	21	17.0
4	21	20.0
5	21	20.0
6	21	23.0
7	21	5.0
8	21	9.0

種々のソーキング溶液を用いて製造したカテーテルの1cm当たりの薬物の取

り込み量を、前述の如く測定した。

表 XXII

カテーテル 1 cm 当たり

の薬物の取り込み量

浸漬液	クロルヘキシジン	トリクロサン
5 %CHA	260 — 310 [μ g]	—
5 %CHA + 2 %TC	280 — 300	450 — 480
2 %CHX + 2 %TC + 2 %CHA	480 — 520	300 — 370
3 %CHX + 3 %TC	550 — 660	600 — 700

細菌の内腔付着を、抗菌薬で含浸したカテーテル中で定量し、次いで 2.7 % のテコフレックスおよび種々の抗菌剤の溶液で塗布した。細菌付着を次のように測定した。試験および対照 7 F カテーテルの 12 cm セグメントの各々を、伸長線、ハブおよび注入キャップを介してぜん動性ポンプの個々のチャンネルに接続した。ハブに最初および 24 時間後に、S. アウレウス (*S. aureus*) の 10^6 c.f.u. を用いて接種し、この S. アウレウスは伸長線をコロナイズせしめ、内腔に播種するための細菌の連続源として作用する。7 日間にわたり生理学的食塩水で 1 対 10 に希釈したトリプチカーゼが大豆ブロス (TSB) を用いて 1 時間当たり 20 ml の速度で内腔に連続的に散布した。1 週間後、カテーテルセグメントを切断し次いで該セグメントの外表面を 70 % エタノールで消毒した。各内腔を無菌 TSB でフラッシュし、非付着性細菌を除去した。次いで各カテーテルを 2 cm のセグメントに分割しそして防腐性不活性化ブロス (LTSB) 4 ml を含有する管に装入した。管を 4℃ で 20 分間超音波処理し、内腔に付着する細菌を除去した。付着を定量するため、LTSB 抽出物の 0.5 ml アリコートをし、トリプチカーゼ大豆寒天プレート上で継代培養した。結果を表 XXIII に示す。

表 XXIII

ソーキング液中の薬物

(cfu/cm)	外側被膜中の薬物	内腔内の細菌付着
5 %CHA	3 %CHA	3×10^4

5 %CHA+0.5%TC	2 %CHA+ 2 %TC	3×10^2
2 %CHX+ 2 %CHA+ 2 %TC	2 %CHA+ 2 %TC	0
3 %CHX+ 3 %TC	0.5%CHX+0.5%TC	0
0 (control)	0	4×10^6
2 %CHX+ 2 %CHA+ 2 %TC	no outer coating	5

種々の出版物が、本明細書中に引用されているが、これらはそれを参照することによりそれらの全体に本明細書に加入される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US96/02992

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(5) : A61M 5/32

US CL : 604/265

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 604/265

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

42821.7, 35.9; 604/264; 606/76

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

APS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 5,102,401 A (LAMBERT et al.) 07 April 1992. entire document	10-13, 16-18 14, 15, 19-23
Y	US 5,019,096 A (FOX, JR. et al.) 28 May 1991. entire document	1-52
Y	US 5,091,442 A (MILNER) 25 February 1992. entire document	20-23
Y	US 5,180,805 A (MILNER) 19 January 1993. entire document	1-52

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	T	same documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but must so understand the principle or theory underlying the invention
"A" documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X"	documents of comparative relevance; the claimed invention cannot be considered distinct or different or characterized as involving an inventive step when the documents are taken alone
"B" earlier documents published on or after the international filing date	"Y"	documents of particular relevance; the claimed invention cannot be considered as involving an inventive step when the documents are considered with one or more other such documents, each contribution being relevant to a person skilled in the art
"C" documents which may throw doubts on priority claims or which it is used to establish the publication date of another document or other special feature (as specified)	"Z"	documents of the same patent family
"D" documents referring to no new disclosure, use, exhibition or other matter		
"F" documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search

11 MARCH 1997

Date of mailing of the international search report

27 MAR 1997

Name and mailing address of the ISA/US
 Commissioner of Patents and Trademarks
 Box PCT
 Washington, D.C. 20530

Authorized official

ELLEN TAO

Folio No. 0031 305-3590

Telephone No. 0031 308-2133

Form PCT/ISA/210 (second sheet)(July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US96/20932

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5,165,952 A (SOLOMAN et al.) 24 November 1992.	46-49, 53-75

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第2区分

【発行日】平成16年11月11日(2004.11.11)

【公表番号】特表2000-507842(P2000-507842A)

【公表日】平成12年6月27日(2000.6.27)

【出願番号】特願平9-525268

【国際特許分類第7版】

A 6 1 L 29/00

A 6 1 L 15/44

A 6 1 L 27/00

【F I】

A 6 1 L 29/00 E

A 6 1 L 27/00 Z

A 6 1 L 15/03

【手続補正書】

【提出日】平成15年12月22日(2003.12.22)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

手 続 補 正 書

平成15年12月22日

特許庁長官 今井 康夫 殿

1 事件の表示

平成 9年 特許願 第525,268号

2 補正をする者

名 称 ザ トラスティーズ オブ コロンビア ユニヴァーシテイ
イン ザ シティ オブ ニューヨーク

3 代 理 人

住 所 東京都千代田区霞が関3丁目2番4号
霞山ビルディング7階 電話(3581)2241番(代表)

氏 名 (7205) 弁 理 士 杉 村 興 作



- | | |
|-----------|-------|
| 4 補正対象書類名 | 請求の範囲 |
| 5 補正対象項目名 | 請求の範囲 |
| 6 補正の内容 | 別紙の通り |



方 式 登 録



請 求 の 範 囲

1. 医薬製品であって、(i) 約1～10%の親水性ポリマー；(ii) 1～5%のクロルヘキシジン（該クロルヘキシジンは基本的にクロルヘキシジン遊離塩基とクロルヘキシジン塩からなる）；および(iii) 0.5～5%のトリクロサンを含んでなる処理溶液の処理により被覆及び／又は含浸させてなる、前記医薬製品。
2. 天然ゴムラテックスおよび生物医学的ポリウレタンから選ばれる親水性ポリマーから製作されている、請求の範囲第1項記載の医薬製品。
3. 前記処理溶液中の親水性ポリマーが、生物医学的ポリウレタンである、請求の範囲第1項又は第2項記載の医薬製品。
4. 親水性ポリマー医薬製品であって、(i) 約1～10%の疎水性ポリマー；(ii) 1～5%のクロルヘキシジン（該クロルヘキシジンは基本的にクロルヘキシジン遊離塩基とクロルヘキシジン塩の混合物からなる）；および(iii) 0.5～5%のトリクロサンを含んでなる処理溶液を含浸させてなる、前記親水性ポリマー医薬製品。
5. 天然ゴムラテックスおよび生物医学的ポリウレタンから選ばれる親水性ポリマーから製作されている、請求の範囲第4項記載の医薬製品。
6. 前記処理溶液中の疎水性ポリマーが、生物医学的シリコーンポリマーである、請求の範囲第4項又は第5項記載の医薬製品。
7. 前記処理溶液中の前記疎水性ポリマーが、シリコーン-ポリウレタンコポリマーである、請求の範囲第4項又は第5項記載の医薬製品。
8. 疎水性ポリマー医薬製品であって、(i) 約1～10%の疎水性ポリマー；(ii) 1～5%のクロルヘキシジン（該クロルヘキシジンは基本的にクロルヘキシジン遊離塩基とクロルヘキシジン塩の混合物からなる）；および(iii) 0.5～5%のトリクロサンを含んでなる処理溶液を含浸させてなる、前記疎水性ポリマー医薬製品。
9. 前記医薬製品が、ポリテトラフルオロエチレン、ダクロン（ポリエチレンテレフタレートポリ塩化ビニル）、ポリ塩化ビニル、生物医学的シリコーンポリマー、およびシリコーン-ポリウレタンコポリマーから成る群から選ばれる疎

水性ポリマーから製作されている、請求の範囲第8項記載の医薬製品。

10. 前記処理溶液中の疎水性ポリマーが、生物医学的シリコーンポリマーである、請求の範囲第8項又は第9項記載の医薬製品。
11. 前記処理溶液中の疎水性ポリマーが、シリコーン-ポリウレタンコポリマーである、請求の範囲第8項又は第9項記載の医薬製品。
12. 疎水性ポリマー医薬製品であって、(i) 約1~10%の親水性ポリマー；
(ii) 1~5%のクロルヘキシジン（該クロルヘキシジンは基本的にクロルヘキシジン遊離塩基とクロルヘキシジン塩の混合物からなる）；および(iii) 0、5~5%のトリクロサンを含んでなる処理溶液を含浸させてなる、前記疎水性ポリマー医薬製品。
13. 前記医薬製品が、ポリテトラフルオロエチレン、ダクロン（ポリエチレンテレフタレートポリ塩化ビニル）、ポリ塩化ビニル、生物医学的シリコーンポリマー、およびシリコーン-ポリウレタンコポリマーから成る群から選ばれる疎水性ポリマーから製作されている、請求の範囲第12項記載の医薬製品。
14. 前記親水性ポリマーが、生物医学的ポリウレタンである、請求の範囲第12項記載の医薬製品。
15. 感染抵抗性医薬製品の製造方法であって、
 - (1) (a) 水、試薬アルコール、テトラヒドロフラン、およびそれらの混合物；および(b) 1対1~1対3のモル比のクロルヘキシジンとトリクロサン（ここで、クロルヘキシジンとトリクロサンの合計重量は含浸溶液の1~10重量%であり、該クロルヘキシジンは基本的にクロルヘキシジン遊離塩基とクロルヘキシジン塩の混合物からなる）を含んでなる含浸溶液中に医薬製品を装入し；
 - (2) 含浸溶液中の医薬製品を、該医薬製品が膨潤し、クロルヘキシジンとトリクロサンが導入されるのに十分な時間ソーキングし；
 - (3) 該医薬製品を含浸溶液から取出し；次いで
 - (4) 該医薬製品を乾燥することを含んでなる、前記方法。
16. 工程(1)(a)における溶剤が、試薬アルコールおよびテトラヒドロフランの混合物である、請求の範囲第15項記載の方法。
17. 工程(1)(b)におけるクロルヘキシジン遊離塩基とトリクロサンの割合が、約

- 1対2である、請求の範囲第15項記載の方法。
18. 工程(1)(b)におけるクロルヘキシジン遊離塩基とトリクロサンの全重量%が、約2～10である、請求の範囲第15項記載の方法。
19. 生物医学的ポリマーを含んでなる塗布溶液で更に塗布されている、請求の範囲第15項記載の方法。
20. 塗布溶液中の生物医学的ポリマーが、抗菌剤を含んでなる、請求の範囲第19項記載の方法。
21. ポリウレタンから製作されている、請求の範囲第15項記載の方法。
22. ポリウレタンカテーテルである、請求の範囲第21項記載の方法。
23. カテーテルの外面および内面の両方が、含浸溶液と接触せしめられている、請求の範囲第22項記載の方法。
24. カテーテルの外面のみを、含浸溶液と接触せしめる、請求の範囲第22項記載の方法。
25. カテーテルの内面のみを、含浸溶液と接触せしめる、請求の範囲第22項記載の方法。
26. ポリマー医薬製品であって、1～5%のクロルヘキシジン（該クロルヘキシジンは基本的にクロルヘキシジン遊離塩基とクロルヘキシジン塩の混合物からなる）を含んでなる処理溶液に含浸させてなる、前記ポリマー医薬製品。
27. 感染抵抗性医薬製品の製造方法であって、
- (1) (a) 水、試薬アルコール、テトラヒドロフラン、およびそれらの混合物；および(b) 重量比で1対1と1対5のクロルヘキシジン遊離塩基とクロルヘキシジン塩の混合物（ここで、クロルヘキシジンの合計重量は含浸溶液の1～10重量%である）を含んでなる含浸溶液中に医薬製品を装入し；
 - (2) 含浸溶液中の医薬製品を、医薬製品が膨潤し、クロルヘキシジンを導入するのに十分な時間ソーキングし；
 - (3) 医薬製品を含浸溶液から取出し；次いで
 - (4) 医薬製品を乾燥することを含んでなる、前記方法。
28. 前記クロルヘキシジン塩が酢酸クロルヘキシジンである、請求の範囲第27項記載の方法。

29. 工程(I) (b)におけるクロルヘキシジン遊離塩基と酢酸クロルヘキシジンの割合が、約1対1である、請求の範囲第28項記載の方法。
30. 工程(I) (b)におけるクロルヘキシジンの全重量%が、約2～10である、請求の範囲第27項記載の方法。